Dott. GIUSEPPE LINO

Su le vie di diffusione dei tumori maligni (Metastasi da aspirazione)

Estratto da *Tumori*, Anno X, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1924

Dott. GIUSEPPE LINO

Su le vie di diffusione dei tumori maligni (Metastasi da aspirazione)

Estratto da *Tumori*, Anno X, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1924

R. ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA - PALERMO

DIRETTO DAL PROF. A. PEPERE

Dott. **GIUSEPPE LINO**

ASSISTENTE

Su le vie di diffusione dei tumori maligni (Metastasi da aspirazione)

Il concetto classico, un po' stereotipato, sulla diffusione dei blastomi per le vie linfatiche e per quelle sanguigne, si è più tardi allargato verso modalità e meccanismi diversi, che hanno incontrato volta a volta vario favore fra i cultori di oncologia, e che vengono generalmente indicati dagli autori tedeschi come « Impf-Metastase ».

Si è sostenuto così che cellule neoplastiche staccatesi da un tumore vegetante dentro la cavità addominale possano attecchire sulla superficie del peritoneo stesso o tumori del polmone affioranti la cavità pleurica dare un seminium nella stessa cavità (Barbacci, Misumi), tumori delle parti alte delle vie digerenti infestare lo stomaco o gli intestini (Fütterer), cellule neoplastiche staccatesi dalle vie aeree superiori dare luogo ad impianti multipli nel polmone (Gerhardt, Erbse, Moxon, Fütterer), cancri del rene dare metastasi in vescica per passaggio attraverso l'uretere di frustoli neoplastici (Suzuki); si è supposto che un cancro del labbro potesse per contatto originarne un altro simmetrico sul labbro opposto (Birke, Caan, Eymann, Schieck), che da un cancro vaginale un altro potesse sorgerne nella faccia opposta della stessa vagina (Olshausen), che la mammella pendula carcinomatosa fosse causa di insorgenza di uno stesso processo neoplastico sulla parete toracica ad essa sottostante (Paltauf, Shaw), ecc.: si è sostenuto ancora che nella estirpazione di tumori, qualche cellula neoplastica abbia dato sulla rima di ferita una nuova efflorescenza neo-

plastica per innesto (Brieger, Laufer, Zurhelle), o che attraverso minime scontinuazioni di tessuti per infissione di un ago-cannula, cellule neoplastiche libere nel liquido estratto diffusesi nel tragitto, abbiano attecchito, proliferato, dando luogo ad un nuovo tumore (Unverricht, pleura; Lewin, peritoneo; Czerny, tumore ovarico), ecc.

Ma sulla attendibilità di queste molteplici vie di diffusione e di impianto delle cellule neoplastiche non si accordano gli oncologi, nè sono mancate per ciascuna critiche più o meno severe, sì che oggi se alcune di queste possibilità sono generalmente ammesse, altre sono circondate da grande scetticismo: così per gli innesti liberi di elementi tumorali su cavità rivestite da mucosa integra, e in particolar modo per le metastasi del polmone per via bronchiale (metastasi da aspirazione). In una rivista critica di quelle osservazioni che deporrebbero con un certo favore per questa ipotesi, Milner si pronunzia in senso strettamente contrario: ed oncologi autorevoli anche più recentemente, accettandone la tesi, l'avvalorano con l'affermazione che i creduti innesti di elementi blastici su la mucosa debbano invece considerarsi come recidive locali da germi preesistenti o metastasi linfatiche o sanguigne avvenute per via diretta o retrograda (Ribbert); o al più una tale possibilità di trapianto è stata discussa e accolta come da ammettersi in linea teorica quante volte non possa essere dimostrata, o debba affatto escludersi, una origine linfatica o sanguigna delle metastasi (Borst). Per ciò che riguarda analoghe considerazioni su tumori secondari impiantati in corrispondenza di altre superfici mucose (intestino: Fütterer) poteva essere più verosimile ritenere piuttosto che come metastasi da disseminazione, come metastasi linfatiche o sanguigne (Ribbert, Hellendal, Miodowski, ecc.).

Queste diverse evenienze sono generalmente soltanto accennate ed anche in trattati recenti (Lunghetti) la questione è appena sfiorata.

In realtà gli esemplari che venivano riportati a sostegno di una metastasi per via bronchiale potevano lasciare più lati ad elevare dubbi su tale evenienza, e la critica si è potuta facilmente svolgere su osservazioni spesso manchevoli di una documentazione esatta e particolareggiata del meccanismo seguìto dalle metastasi: si è trattato di

solito di casi di epiteliomi dell'esofago (Gerhardt, Erbse, Moxon, ecc.) o della tiroide (Fütterer) con ripetizione nelle glandole regionali, invasione ed ulcerazione della trachea e presenza di nodi neoplastici o di epatizzazione cancerigna nei lobi inferiori dei polmoni, mentre restavano integre le linfoghiandole dell'ilo polmonare: ma già per l'accrescimento notevole raggiunto dai noduli secondari o perchè fu trascurato l'esame istologico, non fu sempre possibile dare il fatto dimostrativo della tesi assunta nel riconoscimento della via seguìta dalle cellule staccatesi dal tumore principale e impiantatesi sulla mucosa bronchiale.

Sotto questo riguardo una mia osservazione compendia tutti gli elementi per trarre il concetto delle metastasi da aspirazione dalla ammissibilità teorica (Borst) alla precisa constatazione di fatto.

La riferisco brevemente: G. C., ragazzo di anni 14, ricoverato in ospedale il 15 gennaio; all'ammissione accusa dolori di gola, difficoltà di respiro e di deglutizione, tumefazione indolora da circa un mese di una ghiandola linfatica della regione cervicale sinistra. Obbiettivamente: depauperamento generale, tumefazione delle ghiandole cervicali di sinistra (una di esse raggiunge il volume di una noce); una grossa tumefazione molle, quasi fluttuante, ricoperta da mucosa faringea, occupa l'epi e il mesofaringe, e portandosi in avanti, viene ad addossarsi alla radice della lingua, così da ostacolare la respirazione e la deglutizione. Apiressia. W. R. negativa. Una incisione esplorativa dà esito a sangue; la si ripete il 21 con lo stesso risultato. Aggravandosi i disturbi della respirazione con sintomi di soffocazione, si procede alla tracheotomia il 25. Morte l'8-2-23.

Diagnosi anatomica: Sarcoma della base del cranio invadente la cavità faringea con tamponamento delle fauci (tracheotomia), compressione della base della lingua, usura del velopendulo, riproduzione metastatica nelle ghiandole linfatiche del collo, nella tiroide, nei reni, nel pancreas; focolai circoscritti di necrosi del tumore; metastasi da aspirazione, recenti, nel lobo inferiore di entrambi i polmoni; intensa iperemia di tutto il tessuto polmonare; lieve tumore di milza; ecchimosi subepicardiche; tumefazione torbida del fegato e del miocardio; altri organi normali.

Ecco qualche maggior dettaglio illustrativo:

All'estrazione degli organi del collo, tutte le ghiandole linfatiche superficiali e profonde si trovavano notevolmente tumefatte, piuttosto molli, con superficie di taglio bianchiccia, di aspetto midollare. Il neoplasma impiantato su la volta del faringe e saldamente aderente alla apofisi basilare dell'occipitale soprastante si proiettava in avanti ed in basso occludendo le coane, occupando i due terzi superiori del faringe e spingendo innanzi il velopendulo usurato; il suo volume era all'incirca quello di un grosso mandarino e la sua consistenza molliccia; completamente ricoperto da mucosa faringea normale, lasciava vedere nella sua parte media anteriore due aree ulcerate, dalle quali fuorusciva una sostanza purisimile, cretacea, rossiccia, con frustoli di tessuto necrotico (aree corrispondenti alle località chirurgicamente incise due volte); alla superficie di taglio il tessuto neoplastico aveva un colorito grigiosporco in corrispondenza delle parti ulcerate, ma nel resto il suo aspetto era bianchiccio, perlaceo, con una certa sfumatura rosea. Da questa più voluminosa massa neoplastica principale si originavano numerosi altri noduli di varia grandezza, che in parte occupavano il mesofaringe, mentre altri restavano in rapporto con le ghiandole cervicali di sinistra, con le quali finivano per confondersi. Il lobo tiroideo sinistro, aumentato di volume, era occupato in parte da un nodulo bianchiccio grosso come un cece, di aspetto neoplastico (simile a quelli riscontrati nei reni e nel pancreas). Nella trachea la mucosa era arrossata e spalmata di muco, misto a masse poltigliose biancogiallicce facilmente removibili. Il polmone sinistro disteso e congesto con pleura liscia, lucida, e ghiandole dell'ilo ingrossate, di aspetto midollare. Alla superficie di taglio il lobo superiore si mostrava soltanto arrossato per replezione vasale; il lobo inferiore era più fortemente congesto e tempestato da noduli bianchicci, miliari, rotondeggianti od ovalari, o a Y, sparsi su tutta la superficie di taglio, non più grandi di mezzo granellino di frumento (v. fig. 1); alcuni essi erano ombelicati con centro leggermente rammollito; le porzioni più esterne del polmone ne erano affatto immuni e nessun nodulo affiorava la pleura. I vasi, fin dove era possibile seguirli, apparivano normali e pieni di sangue. I grossi

bronchi presentavano qua e là dei piccoli ammassi di sostanza poltacea friabile, aderenti alla mucosa sottostante iperemica, facilmente asportabili. Il polmone destro, accanto ad una maggiore aerazione dei lobi superiore e medio ed ipostasi dorsale, presentava il lobo inferiore più ricco di sangue, e tutta la sua porzione antero-inferiore tempestata di noduli con gli stessi caratteri morfologici e topografici di quelli descritti per il polmone sinistro.

Istologicamente il tumore principale si è rivelato come un sarcoma a piccole cellule, di origine periostea. A parte il reperto delle infiltrazioni neoplastiche fra i muscoli del collo e nelle ghiandole linfatiche cervicali, che rientra nelle comuni forme di metastasi linfatiche e la ripetizione del processo nel rene, nel pancreas e nella tiroide dove germi del tumore debbono verosimilmente essere arrivati per la via sanguigna, si debbono tenere, su le immagini istologiche, in diverso conto gli impianti di noduli metastatici nel parenchima polmonare in riguardo alla via seguìta per aggredire quest'organo e per vegetarvi.

Già in sezioni di trachea e di grossi bronchi si notava che il detrito poltiglioso e le masserelle di tessuto molle che si erano trovati lassamente adesi alla mucosa apparivano costituiti da una sostanza granulare o amorfa, in cui si vedevano immerse cellule della mucosa distaccate, emazie in vario stato di conservazione, leucociti rigonfi, insieme ad un gran numero di elementi sarcomatosi per massima parte in necrobiosi o disfatti. In località circoscritte si hanno dei quadri istologici particolari: tratti di mucosa denudata dagli epiteli propri mostrano cellule sarcomatose isolate o in gruppi di pochi elementi impiantate nella sottomucosa: lo stato florido di conservazione di questi elementi, la presenza in essi di numerose cariocinesi, depongono per una attiva loro vitalità. Queste prime iniziali fasi aggressive delle cellule sarcomatose nei riguardi della mucosa tracheo-bronchiale meglio si rivelano alla osservazione istologica dei polmoni.

Dalle sezioni allestite da frammenti dei lobi superiori e medio, si rileva un forte stato congestizio ed enfisematoso del parenchima: in nessun punto si trovano aggruppamenti di cellule neoplastiche; gli alveoli contengono cellule epiteliali desquamate, globuli rossi, cellule cariche di emazie e di pigmento ematico.

Lo studio portato su sezioni tratte da frammenti dei lobi inferiori del polmone (che macroscopicamente apparivano disseminati di moduli neoplastici) ha messo in rilievo interessanti particolari. Vi è più intensa la congestione e la desquamazione degli epitelii bronchiali ed alveolari e più numerose le cellule globulifere e pigmentifere. In alcuni distretti si integrano i quadri istologici dell'alveolite desquamativa e più specialmente nelle immediate vicinanze dei noduli neoplastici (v. fig. 2). I più grossi di questi non hanno particolari di speciale rilievo: larghe estensioni di tessuto polmonare si trovano infiltrate da elementi del tumore che mascherano ogni struttura del parenchima, degradando alla periferia con infarcimenti dei setti e delle cavità alveolari: in nessun punto si riscontrano fasi regressive dei nodi anche relativamente voluminosi, e gli elementi neoplastici hanno tutti le stesse note di vivace attività proliferativa e aggressiva. Le formazioni nodose più minute, iniziali, si trovano in intimo e costante rapporto con i piccoli bronchi: alcuni di questi sono zaffati di polinucleati, di cellule epiteliali sfaldate e di cellule sarcomatose in vario stato di conservazione, e con i vasi bronchiali che appaiono sempre turgidi di sangue; in altri si osservano bottoni di cellule sarcomatose che si impiantano sulla parete del bronchio denudato della sua mucosa, e allora, mentre la parte libera del nodo nel lume bronchiale tende verso la necrobiosi, quella insediatasi su la sottomucosa appare attivamente vegetante ed invadente il peribronchio e gli alveoli circostanti, abbozzando qua e là delle formazioni neoplastiche nodulari (v. figg. 2 e 3).

In uno stadio anche più precoce può osservarsi che singole cellule sarcomatose, o gruppi di esse in filiere di più elementi, spesso disponendosi quasi a raggiera o in linea sinuosa, infiltrano lo strato epiteliale che in parte resta ancora adeso alla parete bronchiale e si insinuano fra le fibro-cellule muscolari tentando di sorpassarle o sorpassandole del tutto, per dilagare nel peribronchio. Queste immagini che si ripetono in molti punti dei numerosi preparati allestiti danno la sicura persuasione della via seguita dalle cellule neoplastiche per aggredire il polmone. Per quello che il fatto può valere, deve aggiungersi che giammai si trovano cellule sarcomatose nei vasi sanguigni.

Le ghiandole linfatiche degli ili esaminate sistematicamente, alcune anche attraverso tagli seriati, mostrano solo una iperplasia del tessuto, con le note proprie delle adeniti infiammatorie; si è dovuto escludere ogni minimo accenno di metastasi sarcomatosa.

I noduli metastatici della tiroide, del rene e del pancreas, non presentano particolarità degne di nota: solo i noduli più grossi, mentre nella loro parte periferica conservano tutta la loro vitalità e aggressività, nelle zone centrali già si trovano in necrosi avanzata, la quale depone per impianto relativamente antico delle metastasi, almeno in confronto delle metastasi polmonari, che sul giudizio istologico debbono ritenersi come affatto recenti.

Nel suo complesso l'osservazione, anche così brevemente esposta, è molto chiara e significativa: ma è opportuno qualche considerazione epicritica.

Il tumore, un sarcoma parvirotondocellulare originatosi dal periostio dell'apofisi basilare, sviluppandosi nel faringe, si diffondeva rapidamente (i primi disturbi risalivano solo ad un mese e mezzo della morte) per via linfatica alle linfoghiandole regionali e per via sanguigna al rene, al pancreas, alla tiroide. Il tumultuoso accrescimento della massa neoplastica in faringe portando ad un progressivo ed allarmante tamponamento delle coane e delle fauci con conseguenti fenomeni di asfissia, obbligò a praticare la tracheotomia. Precedentemente, forse a scopo diagnostico, erano state eseguite due incisioni esplorative (rispettivamente 20 e 15 giorni prima della morte) da cui non era fuoruscito che sangue, residuandone però due superfici ulcerose necrotiche: un materiale poltiglioso e in piccoli frustoli del tessuto neoplastico misto a sangue s'era riversato nella trachea e nei bronchi, la cui mucosa se ne trovava spalmata e i lumi più piccoli zaffati. I polmoni, enfisematosi e congesti nei lobi superiori e medio, erano cosparsi nei lobi inferiori, e a preferenza nelle loro porzioni declivi, di noduli neoplastici molto piccoli, di recente formazione, alcuni distribuiti secondo le divisioni dei bronchi; le pleure e le linfoghiandole dell'ilo ne erano affatto immuni.

Pur astraendo per il momento dal risultato molto dimostrativo dell'indagine istologica, già il quadro anatomico alla sezione cadaverica faceva escludere una metastasi polmonare per le comuni vie, linfatica o sanguigna. Anche sul sospetto di un inficiamento delle ghiandole ilari (trovate poi non colpite dal tumore) parlavano in contrario ad una diffusione per via linfatica retrograda la netta topografia dei noduli nelle parti più basse del polmone, la assoluta integrità delle pleure, lo stadio di uniforme sviluppo dei nodi: nè è verosimile ammettere che cellule neoplastiche per questa via possano diffondersi con la stessa relativa rapidità ed uniformità delle cellule batteriche (tubercolosi). Meno attendibile doveva apparire la possibilità di una diffusione ematogena, diretta o a mezzo del dotto toracico, per le stesse ragioni che militano contro una metastasi linfatica, e più specialmente per la limitata ed esclusiva localizzazione dei noduli polmonari: nè si adatta a questo esemplare, per la sistematica distribuzione dei noduli in entrambi i polmoni e per la costatata integrità del sistema linfatico di questi organi, la confutazione di Milner all'osservazione di Erbse, che cioè una piccola ghiandola sarcomatosa sfuggita all'esame macroscopico si fosse aperta nel ramo inferiore della polmonare.

E qui non per sola esclusione (Borst), ma con prove di fatto può essere dimostrato che la via di propagazione del tumore al polmone è stata quella bronchiogena, per il materiale disfatto delle ulcere residuate alle incisioni esplorative praticate sulla superficie della massa neoplastica, con lo stesso meccanismo che si avvera per le polmoniti da aspirazione: il passaggio nell'albero respiratorio di queste materie a cui restavano evidentemente commiste cellule in piena attività proliferativa, era favorito dalle condizioni locali della faringe: e come i quadri della cosidetta polmonite *ab ingestis* i polmoni presentavano la sostanza caduta raccolta nei bronchi inferiori, iperemia intensa, alveolite desquamativa, enfisema vicario nei lobi superiori e medio.

Per ciò che riguarda l'istogenesi dei noduli polmonari, i particolari sono riusciti ben chiari: le cellule sarcomatose si impiantano facilmente su la mucosa denudata degli epitelii in parte sfaldati meccanicamente

dal detrito che li riempie, in parte degenerati (processi tossici locali di autolisi di cellule neoplastiche?) ma in più punti risultavano immagini che deporrebbero anche per una capacità aggressiva degli elementi blastici di fronte a quelli di rivestimento della mucosa bronchiale e degli infundibuli: questa aggressività è sempre ben palese e trionfante verso gli strati muscolari dei bronchi come ultima barriera al dilagare del nodulo nel parenchima polmonare.

E ad un'altra constatazione ci porta ancora lo studio di questo caso: a stabilire cioè in maniera esatta il tempo che le cellule neoplastiche mettono ad impiantarsi nei tessuti e ad istituirvi noduli secondarii. Questo particolare biologico della cellula blastomatosa può forse variare da caso a caso, e con il tipo istologico del tumore (epiteliomi o sarcomi), e con la via seguita per la loro diffusione, ma più specialmente forse con la conservazione della loro vitalità quando vengano avulse dal tessuto matrice e con la loro aggressività. Nel caso particolare tenendo in speciale conto la storia clinica dell'infermo e dovendo riferire la disseminazione dei noduli neoplastici del polmone alle ulcerazioni conseguite alle due incisioni esplorative (giacchè precedentemente il tumore aveva la sua superficie integra) deve calcolarsi che i noduli maggiori nel seno del tessuto polmonare non potevano avere una età superiore ai ventiquattro giorni, mentre con il continuo diffluire di materiale neoplastico ulceroso nei bronchi andavano moltiplicandosi gli impianti di data più recente.

In base a ciò credo poter concludere affermando che, contrariamente a quanto in genere si sostiene, cellule neoplastiche libere possono attecchire su cavità ricoperte da epitelii cilindrici (nel caso particolare, bronchi) e svilupparsi con le stesse modalità e con la stessa aggressività delle metastasi avvenute per una delle vie più comuni di diffusione, quella linfatica o quella sanguigna.

AUTORI CITATI NEL TESTO

BARBACCI, « I Tumori », Milano, 1915.
BIRKE, « Dissert. », Breslau, 1904.
BORST, « Die Lehre von den Geschwulsten », Wiesbaden, 1902.
BRIEGER, « Charité-Annalen », Bd. VIII, S. 109.
CAAN, « Beitr. z. klin. Chir. », Bd. LXVIII, 1910.
CZERNY, « Brun's Beiträge », Bd. XXV, S. 243.
ERBSE, « Dissert. », Halle, 1884.
EYMANN, « Stud. z. pathol. der Entwick. », Bd. II, 1914.
FÜTTERER, « Die Aetiologie des Karzinoms », Wiesbaden, 1901.
GERHARDT, « Nothnagel's Handb. », Bd. XIII, H 2, S. 39.
HELLENDALL, « Hegar's Beitr. z. Geb. u. Gyn. », Bd. VI, 1903.
LAUFER, « Prag. m. Woch. », 1906.
LEWIN, « Journal of ex. Med. », 1913.
LUNGHETTI, « I tumori in generale, in Foà-An. Patol. », U. T. E., Torino, 1923.
MILNER, « Arch. f. klin. Chirurgie », Bd. 74, 1904.
MIODOWSKI, « Virchow's Arch. », Bd. CLXXIII, 1903.
MISUMI, « Virchow's Arch. », Bd. CXCVI, 1909.
MOXON, « Transact. of the path. soc. of London », Vol. XX, S. 26.
OLSAUSEN, « Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. », XLVIII, 1904.
PALTAUF, « Wien. klin. Wochen. », 1903, S. 841.
RIBBERT, « Geschwulstlehre », Bonn, 1914.
SCHIECK, « Ziegler's Beiträge », Bd. XLVII, 1909.
SHAW, « Transact, of the path. soc. of London », 1894.
SUZUKI, « Frank. Z. f. Path. », 1909.
UNVERRICHT, « Zeitschr. f. klin. Med. », Bd. IV, S. 86.
ZURHELLE, « Arch. f. Gyn. », 1907.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1. — Sezione di lobo inferiore del polmone sinistro disseminato di noduli neoplastici; poltiglia neoplastica nel grosso bronco; iperplasia delle ghiandole ilari (grandezza naturale dopo fissazione in formalina).

Fig. 2. — Sezione di parenchima polmonare: in alto e a destra bronco in sezione longitudinale zaffato da cellule epiteliali sfaldate, polinucleati, cellule neoplastiche, le quali invadono il peribronchio e si portano negli alveoli prossimiori; in alto e a sinistra vaso e bronco in sezione trasversa (il bronco mostra le stesse particolarità del precedente); in basso e a destra bronco in sezione trasversale: nel lume i soliti elementi; sulla parete sinistra nodulo neoplastico in attività proliferativa; cellule neoplastiche isolate sparse nel peribronchio; congestione dei vasi peribronchiali (Koristka, Oc. 2, Obb. 2 - Riduz. di 1/5).

Fig. 3. — Bronco in sezione trasversa con le stesse particolarità del precedente ma a maggiore ingrandimento (Koristka, Occ. 4 G., Obb. 5).

Fig. 1

Fig. 3

G. LINO

Fig. 2

G. Lino